

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Metastaatilise kolorektaalkasvaja kemoterapiakuur (218R)
Taotluse number	1246
Kuupäev	Mai 2019

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb EGFR-inhibiitorite (panitumumab, tsetuksimab) lisamist metsik-tüüpi RAS-proto-onkogeeni patsientide III raviliini pärast eelnevate tsütotoksiliste ravivõimaluste ammendumist kasutamiseks koos või ilma irinotekaanita. Soovitud ravimid on näidustatud heas üldseisundis kauglearenenud kolorektaalvähki põdevatele patsientidele, kellel on metsikut tüüpi (wt) RAS-staatuses kasvaja ning kelle haigus on progresseerunud läbi I-II liini standardravi, mis ei ole sisaldanud EGFR inhibiitoreid.

Praegune teenus „Metastaatilise kolorektaalkasvaja kemoterapiakuur“ (218R) sisaldab esimeses reas 5-fluorouratsiilil, irinotekaanil, oksaliplatiinil või kapetsitabiinil põhinevaid raviskeeme koos bioloogilise ravimiga. Lisaks on teises reas valida samade skeemide vahel kuid ilma bioloogilise komponendita. Bioloogilise ravi komponendi maksumus on arvestatud bevatsizumabi maksumuse põhjal. Kõigis raviridades on kasutatavad irinotekaani monoterapia, kapetsitabiini monoterapia ning 5-fluorouratsiil. Taotleja hinnangul on kohane alternatiiv parim toetav ravi, mis tähendab, et ravi oleks kohalduks patsientidele, kellel kõik muud kemoterapia võimalused on ammendunud või vastunäidustatud.

1.2. Taotletav teenus

Panitumumab on müügiloa järgi näidustatud metsikut tüüpi RAS-iga, metastaseerunud kolorektaalkartsinoomiga (mKRC) täiskasvanud patsientidele: esimese rea ravina kombinatsioonis FOLFOX või FOLFIRI keemiaraviskeemidega, teise rea ravina kombinatsioonis FOLFIRI keemiaraviskeemiga patsientidele, kes on saanud fluoropürimidiin-põhist esimese rea keemiaravi (v.a irinotekaan), monoterapiana pärast fluoropürimidiini, oksaliplatiini ja irinotekaanil sisaldavate keemiaraviskeemide ebaõnnestumist.

Tsetuksimab on näidustatud epidermaalse kasvufaktori retseptori (epidermal growth factor receptor - EGFR) ekspressiooniga, metsikut tüüpi RAS-geeni metastaatilise kolorektaalvähki raviks - kombinatsioonis irinotekaanil sisaldava kemoterapiaga, - esmavaliku ravina kombinatsioonis FOLFOX-iga, - üksikravimina patsientidel, kellel oksaliplatiin- ja irinotekaanravi ei ole andnud tulemusi ning kes ei talu irinotekaanil.

Taotleja hinnangul parandab taotletav ravi üldelulemust 2,8 kuu (10.2 kuud - panitumumab + parim toetav ravi ning 7.4 kuud - parim toetav ravi; $p=0,04$) ning progressionivaba elulemust 3,5 kuu võrra (5,3 kuud ja 1,8 kuud vastavalt panitumumabi ja toetava ravi uuringu rühmades; $p<0.0001$), tuginedes posterettekandena avaldatud avatud disainiga uuringu tulemustele, kus hinnati panitumumabi kasutamise efekti parima toetava raviga metsik-tüüp RAS ja metsik-tüüp BRAF patsiendipopulatsioonil¹. Lisaks on taotleja esitanud ka sama uuringu publitseeritud

täisteksti, mis näitab panitumumabi kasutamisel metsik-tüüp RAS populatsioonil panbitumumabi lisamisest parimale toetavale ravile saadavat elulemuskasu 3,1 kuud². Tsetuksimabi efektiivsusnäitajate osas pole analoogseid (sama populatsiooni ja sama näidustusega) andmeid leitud, kuid taotleja eeldab, et olulist erinevust nende vahel pole. Meditsiinilise tõhususe hinnangus peetakse esitatud kliinilisi uuringud asjakohasteks ning usaldusväärseteks. Hetkel turustatavaid EGF- inhibiitoreid (panitumumab, tsetuksimab) käsitletakse samaväärsetena, lähtuvalt randomiseeritud mitmekeskuselisest III faasi samaväärsusuuringust (ASPECCT; The Lancet Oncology, May 2014, 15 (6), 569–579).

NCCN ravijuhend soovib KRAS/NRAS metsik-tüüp kasvajaga patsientidel kolmandas reas kasutada tsetuksimabi või panitumumabi, kui seda pole varem kasutatud. Sõltuvalt eelnenud ravist, on alternatiivina soovitatud ka regorafeniibi, trifluridiini+tipiratsiili, millele järgneks parim toetav ravi.

1.3. Alternatiiv

Alterantiiviks võib Eestis lugeda irinotekaani, kui patsient pole seda eelnevalt saanud. Kui haigus on progresseerunud varasema irinotekaani ravi foonil, on alternatiiviks parim toetav ravi. Soodusravimite loetellu taotletakse viimase valiku raviks ka trifuradiini ja tripiratsiili kombinatsiooni.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Taotleja on esitanud tsetuksimabi sisaldava ravikuuri eeldatavaks maksumuseks XXXXX € ning eeldanud, et panitumumabi kulu võiks olla ligikaudu samal tasemel.

Tsetuksimabi manustatakse infusioonina koos parima toetava raviga 1 kord nädalas kuni haiguse progresseerumise, talumatu toksilisuse või surmani. Esimene annus tsetuksimabi on 400 mg/m² kehapiina kohta. Kõik järgnevad nädalaannused on 250 mg tsetuksimabi iga m² kohta. Ravimi müügiloahoidja esindaja on haigekassale teatanud, et tsetuksimabi arvamisel soovitud näidustusega teenuse koosseisu on ta valmis tagama 100 mg hinnaks raviasutusele XXXXX €. 70 kg kaaluva patsiendi esimese nädala (esimen manustamiskord) ravimi maksumuseks kujuneks XX€.

Tsetuksimabi II faasi uuringusⁱ, kus mõõdeti ravimi efektiivsust eelnevalt ravitud (eelnevate raviskeemide hulga mediaan 4) patsientidel, kestis progressioonivaba periood mediaanina 6,6 kuud (29 ravinädalat), mis annab ühe patsiendi ravimi kogukuluks tsetuksimabiga XXXXXX €.

Panitumumabi manustatakse infusioonina koos parima toetava raviga 6 mg/kg kohta iga 14 päeva järel kuni haiguse progresseerumise, talumatu toksilisuse või surmani. Ravimi müügiloahoidja esindaja on haigekassale teatanud, et tsetuksimabi arvamisel soovitud näidustusega teenuse koosseisu on ta valmis tagama hulgimüügiostuhinnast (100mg viaal XXXX) XXX% konfidentsiaalset allahindlust. Viaali lõpphind raviasutusele oleks sellisel juhul XXXX€ ning 70 kg kaaluva patsiendi 2-nädalase ravikuuri (üks manustamiskord) ravimi maksumuseks kujuneks XXXXX €. Taotleja eeldab vastavalt viidatud uuringutele^{ii,iii} patsientide puhul keskmiselt 80% doosiintensiivsust, mis vähendab arvestuslikku keskmist vialide arvu ühe manustamiskorra kohta viielt neljale ning kahe nädala ravimi maksumuseks kujuneks XXXXX €. Progressioonivaba perioodi pikkuseks on leitud metsik-tüüp RAS/BRAF populatsioonil 5,3 kuud (12 2-nädalast ravitsükli), mis annab ravimikuluks ühe patsiendi kohta XXXXX €

Taotletava näidustusega haakub paremini panitumumabiga läbi viidud uuringu populatsioon (III rea ravi), tsetuksimabiga läbi viidud uuringus olid patsiendid saanud keskmiselt rohkem eelnevat ravi.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE^{iv} on hinnanud tsetuksimabi, bevatsizumabi ja panitumumabi kulutõhusust koos või ilma kemoterapiata metastaatilise kolorektaalkasvaja ravis pärast esimese rea kemoterapiat 2012. aastal ning ei soovitanud taotletud näidustusel kasutusele võtta ühtegi neist.

Teised hindamisagentuurid pole teadaolevalt EGFR- inhibiitorite kulutõhusust metastaatilise kolorektaalkasvaja ravis pärast esimest rida hinnanud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Olemasolevate andmete põhjal on võimalik anda orienteeruv lihtsustatud kulutõhususe hinnang panitumumabi kasutamisele monoterapiana lisaks primärale toetavale ravile Eestis pärast teiste ravivõimaluste ammendumist a) metsik-tüüp RAS/BRAF metastaatilise kolorektaalkasvaja ravis ning b) metsik-tüüp RAS metastaatilise kolorektaalkasvaja ravis (vt tabel).

	Metsik-tüüp RAS/BRAF populatsioon	Metsik-tüüp RAS populatsioon
panitumumabi annus mg/kg (m ²) kohta	6	6
70kg inimese ravimi annus (80% doosiintensiivsuse puhul)	336	336
viaali suurus (mg)	100	100
viaalide arv ühe manustamiskorra jaoks	4	4
manustamiskordi 2 nädala jooksul	1	1
viaalide arv kahe nädala ravis	4	4
viaali hind haiglale (€)	XXX	XXX
2-nädalase ravitsükli maksumus (€)	XXX	XXX
Ravimi kasutamise aeg (PFS; kuudes)	5,3	5,2
Alternatiivi (parim toetav ravi) PFS kuudes	1,8	1,7
2-nädalaste ravitsüklike arv	12	12
panitumumab-ravi maksumus (€)	XXXXXX	XXXXXX
Alternatiivi (parim toetav ravi) OS kuudes	7,4	6,9
panitumumab-ravi OS kuudes	10,2	10
OS kasu kuudes	2,8	3,1
OS kasu aastates	0,233333333	0,258333333
ICER LYG (€)	84406,62857	76238,24516
*QOL (panitumumab)	0,87	0,87
*QOL (parim toetav ravi)	0,75	0,75
*QOL (Post Progression)	0,69	0,69
tervisekasu QALYdes	0,2315	0,24775
ICER QALY (€)	85075,07559	79494,97477

*kasutatud elukvaliteedi kordajad pärinevad NICE hinnangust^v

Efektiivsusnäitajad pärinevad publikatsioonidest^{vi} ja^{vii}

Tulemuse usaldusväärsust vähendavad asjaolud:

- Aluseks võetud uuring on avatud disainiga, mis võib soodustada ravitulemuste interpreteerimist uuritavale ravimile soodsas suunas.
- Aluseks võetud uuringust ei selgu, kui paljud patsiendid olid enne panitumumabi saanud mõnd muud bioloogilist ravimit (nt bevatsizumabi) ning kas see võib mõjutada (vähendada) hilisemalt kasutatava panitumumabi efektiivsust.
- Kuigi on kinnitatud, et panitumumab monoteeraapia on mittehalvem tsetuksimabi monoteeraapiast, ei saa antud kulutõhususe arvutuse tulemust üks ühele tsetuksimabile üle kanda. Tsetuksimab on hilisemates ridades (eelnevalt keskmiselt 4 raviskeemi saanud patsientidel) näidanud pikemat progressioonivaba perioodi, mis võib tõenäoliselt olla varasemates ridades veelgi pikem, mis tõstaks ravi maksumust patsiendi kohta ning muudaks kulutõhususe ebasoodsamaks, kuna üldises elulemuses ei ole tsetuksimabil ja panitumumabil olulist vahet. Tsetuksimabi müügiloahoidja esindaja on haigekassale esitanud kuluprognooosi 3-kuu pikkuse ravipeeriodi kohta 80% doosiintensiivsusega, kuid kuna tegelik ravikestus on teadmata, ei ole nende andmete põhjal võimalik tsetuksimabile eraldi kulutõhusust välja arvutada.
- Eesti tingimustes ei ole täpselt teada, mis on keskmine prima toetava ravi maksumus.
- Kuna tegemist oleks viimase rea aktiivse raviga, ei ole välistatud, et ravimi manustamist jätkatakse ka pärast progressiooni, kui patsient seda talub, mis võib tegeliku kulutõhususe teha ebasoodsamaks.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks igal aastal ligikaudu 35-40 patsienti. Taotleja on oletanud, et pooled nendest saaks EGFR inhibiitorit irinotekaani monoteeraapia asemel ning pooled 5-FU/FA asemel ning et teenuse kasutuskordi ei lisanduks. Haigekassa peab tõenäoliseks, et kui potentsiaalsetel tsetuksimabi kasutajail lisatakse see ravim irinotekaanile, siis potentsiaalsetele panitumumabi kasutajatele on hetkel ette nähtud parim toetav ravi ning nende võrra suureneks siiski teenuse 218R kasutuskordade hulk.

Kui võtta aluseks panitumumabi kogumaksumus mediaan-PFS perioodil keskmise patsiendi lõikes 80% doosiintensiivsusega, oleks 35-40 patsiendi kulu panitumumabile ligikaudu 690 000 € kuni 790 000 €, millele lisanduks ravi pikenemisega kaasnevad kulud, lisanduvate eriarsti vastuvõtude ja, infusioonraviga kaasnevate päevaravi jm teenuste kulud.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Tegemist oleks viimase rea aktiivse raviga. Seega ei ole tagatud, et ravi lõpetatakse haiguse progresseerumisel, kui patsient seda talub.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohalduvad tavapärased onkoloogilise keemiaravi tingimused.

5. Kokkuvõte (täiendatud mais 2019. a.)

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Metastaatilise kolorektaalkasvaja kemoteraapiakuur (218R)	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoteraapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	ei	Teenus oleks kohaldatav patsientidele, kellel kõik muud aktiivravi võimalused oleks ammendunud.
Kulutõhusus	81 000- 95 000 €/QALY	Vt. 2019. aasta täiendusi allpool
Omaosalus	jah/ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis: 35-40 teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 480	
Teenuse piirhind	Kahe nädala ravi XXXXX€	
Kohaldamise tingimused	jah	Tavapärased keemiaravi kohaldamise tingimused
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Kuni 740 000 €	Tsetuksimabi uuringute andmete põhjal oleks selle kulu väiksem (XXXXXX €).
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotleja soovib EGFR-inhibiitorite (panitumumab, tsetuksimab) lisamist metsik-tüüpi RAS-proto-onkogeeni patsientide III raviliini pärast eelnevate tsütotoksiliste ravivõimaluste ammendumist kasutamiseks koos või ilma irinotekaanita. Teadaolev kliiniline kasu on tuletatud avatud uuringust. Ei ole teada raviefekt patsientide puhul, keda on eelnevalt ravitud bevatsizumabiga. Üldelulemuse kasu on väga vähene (kuni 3,1 kuud) ning tõenäoline kulutõhusus ebasoodne. Lisakulu oleks kuni 740 000 €	

Mai 2019 täiendused

Ravimikomisjon arutas taotlust 02.07.2018. Komisjon leidis, et vajadus on suur, ravimi efekt on küll väike, aga tõendatud ning III ravireas ei olegi suurt kasu oodata, sest patsiendid on eelneva ravi järel kurnatud. Kõrvaltoimed on sagedased ning tuleks hinnata nende mõju elukvaliteedile. Kulutõhusus on ebasoodne ja sellest sõltub lisakulu, mis 40 patsiendi korral on märkimisväärne. Komisjon otsustas soovitada haigekassa juhatusel rahuldada taotlus tingimusel, et kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaasta kohta ei ületa 40 000 eurot.

Kuna kulutõhususe hinnangus on kasutatud, peamiselt panitumumabi uuringute andmeid (muuhulgas oli paremate andmete puudumisel ravi kestuseks arvestatud eelnevalt keskmiselt 4 erinevat raviskeemi saanud patsientide PFS panitumumabiga), siis komisjon kahtles, kuivõrd on kalkulatsioon üle kantav tsetuksimabile ning taotletavale sihtgrupile. Taotleja esitas täiendavat informatsiooni, mis kinnitab, et panitumumabi ja tsetuksimabi tõhususe näitajad on omavahel väga sarnased ning varasemates ridades ei ole ravi kestus oluliselt pikem.

Samuti on taotleja esitanud 2018. aastal avaldatud uuringu tulemused^{viii}, mille kohaselt on KRAS-wt populatsioonis parima toetava raviga OS 7,4 kuud (senises kalkulatsioonis arvestatud 6,9 kuu asemel). Samast uuringust ilmses, et arvestuslik infusioonide arv peaks olema 9 (haigekassa kasutas 8) Samuti näitab esitatud uuring samal populatsioonil panitumumabiga lühemat PFS-i (3,6 kuud senises kalkulatsioonis kasutatud 5,2 kuu asemel). Haigekassa viis kalkulatsiooni kõik nimetatud uued andmed. Samuti rõhutab taotleja oma kommentaaris, et metaanalüüsid^{ix, x, xi} on korduvalt näidanud statistilist olulist raviefekti (OS, PFS ja OR) nii tsetuksimabi kui panitumumabiga 2. ja edasistes raviridades. Haigekassa nõustub taotleja kommentaariga.

Haigekassa esitas punktis 3.2. toodud kalkulatsiooni arvutuskäigu nii tsetuksimabi kui panitumumabi müügiloahoidjate esindajatele. Panitumumabi müügiloahoidja esindaja esitas lisaandmeid, mille kohaselt peaks ühe patsiendi keskmiseks kumulatiivseks doosiks lugema 62,74 mg/kg. See tõstis arvutuses kasutatud keskmise 70 kg kaaluva patsiendi üheks infusiooniks vaja mineva koguse neljalt vialilt viiele.

Tsetuksimabi müügiloahoidja esindaja esitas omapoolsed kommentaarid haigekassa tehtud kalkulatsioonile, millega teatas, et haigekassa arvutatud kulutõhusat hinda ei ole tsetuksimabi puhul võimalik saavutada. Samuti rõhutas müügiloahoidja esindaja, et kulutõhususe kalkulatsiooni osas on mitmeid kohti, kus ühe või teise arvamuse või artikli või praktika arvesse võtmine või mittevõtmine mõjutab kogutulemust väga olulisel määral ning esitas haigekassale omapoolse nägemuse kulutõhususe kalkulatsioonist. Selles oli doosiintensiivsus langetatud lähtuvalt taotleja antud infost 80%-ni, arvestatud, viaali jagamisega, võetud eeldatavaks ravi kestuseks 70% PFS-st ning PFS aluseks kas a) panitumumabi ravikestus (haigekassa alusarvutuses 5,2 kuud) või b) tsetuksimabi uuringute keskmine (5,8 kuud). Eeldatud on ka sama kliinilist kasu, mis panitumumabiga (0,24775 QALY). Müügiloahoidja esindaja leidis sel viisil tsetuksimabi kulutõhususeks sõltuvalt aluseks võetud PFS-st kas a) 31 893 €/QALY või b) 35 785 €/QALY. Haigekassa leiab, et olukorras, kus konkreetseid võrdlusuuringuid taotletaval sihtrühmal pole, kalduvad kõik tehtud eeldused (v.a. kliinilise kasu ulatus, mille võimalik eksimissuund on teadmata) näitama tsetuksimabi tegelikust paremana. Haigekassa parandas esitatud arvutust selliselt, et panitumumabile ja tsetuksimabile oleks lähenetud piiratud andmete tingimustes võimalikult võrdselt. Seepärast viis haigekassa eespool nimetatud panitumumabi arvutuses tehtud

parandused (doosiintensiivsus 100%, viaali jagamisega ei arvestata, ravimi kasutamise aeg = PFS; parandatud kliinilise kasu suurus) ka tsetuksimabi arvutustesse.

Selle tulemusel kujuneb panitumumabi kulutõhususe arvutus järgnevalt:

panitumuabi annus mg/kg (m2) kohta	6
70kg inimese ravimi annus (80% doosiintensiivsuse puhul)	420
viaali suurus (mg)	100
viaalide arv ühe manustamiskorra jaoks	5
manustamiskordi 2 nädala jooksul	1
viaalide arv kahe nädala ravis	5
viaali hind haiglale (€)	XXXX
2-nädalase ravitsükli maksumus (€)	XXXXX
Ravimi kasutamise aeg (PFS; kuudes)	3,6
Alternatiivi (parim toetav ravi) PFS kuudes	1,7
2-nädalaste ravitsüklite arv	X
panitumumab-ravi maksumus (€)	XXXXXX
Alternatiivi (parim toetav ravi) OS kuudes	7,4
panitumumab-ravi OS kuudes	10
OS kasu kuudes	2,6
OS kasu aastates	0,216666667
ICER LYG (€)	85218,23077
*QOL (panitumumab)	0,87
*QOL (parim toetav ravi)	0,75
*QOL (Post Progression)	0,69
tervisekasu QALYdes	0,195
ICER QALY (€)	94686,92308

Tsetuksimabi korrigeeritud kulutõhususe arvutus on järgnevalt:

tsetuksimabi annus (m2) kohta 1. korral	400
tsetuksimabi annus (m2) kohta järgnevatel kordadel	250
1,75 m2 inimese ravimi annus 1. korral	700
1,75 m2 inimese ravimi annus järgnevatel kordadel	500
viaali suurus (mg)	100
viaalide arv esimese manustamiskorra jaoks	7
viaalide arv järgmiste manustamiskordade jaoks	5
manustamiskordi 2 nädala jooksul	2
viaali hind haiglale (€)	XXXX
1.-nädalase ravitsükli maksumus (€)	XXXX
iga järgneva maksumus	XXXX
Ravimi kasutamise aeg (PFS; kuudes)	5
Alternatiivi (parim toetav ravi) PFS kuudes	
1-nädalaste ravitsüklite arv	26
tsetuksimab-ravi maksumus ühe patsiendi kohta (€)	XXXXXX

Alternatiivi (parim toetav ravi) OS kuudes	6,9
tsetuksimab-ravi OS kuudes	10
OS kasu kuudes	3,1
OS kasu aastates	0,26
ICER LYG (€)	61173,05806
tervisekasu QALYdes (eeldades, et see on sama, mis panitumumabil)	0,195
ICER QALY (€)	81041,23077

6. Kasutatud kirjandus

ⁱ <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr623>

ⁱⁱ http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3536

ⁱⁱⁱ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5104888/>

^{iv} <https://www.nice.org.uk/guidance/ta242/chapter/3-The-technologies>

^v <https://www.nice.org.uk/guidance/ta242/chapter/4-evidence-and-interpretation>

^{vi} http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3536

^{vii} <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5104888/>

^{viii} [https://www.clinical-colorectal-cancer.com/article/S1533-0028\(17\)30529-7/fulltext](https://www.clinical-colorectal-cancer.com/article/S1533-0028(17)30529-7/fulltext)

^{ix} <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221853>

^x <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21286919>

^{xi} [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305-7372\(11\)00241-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305-7372(11)00241-6)